临床研究

他汀类药物依从性差对心血管不良事件的影响

梁建权,陈二洪,彭 赟,陈志成,陈敏玲,李健丽,黎凤金
广东省四会市人民医院,广东 四会 526200

摘要:目的 探讨调查分析他汀类药物依从性差对心血管不良事件的影响。**方法** 选取我院2015年1月~2016年1月就诊的冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中、糖尿病、高血压等心脑血管疾病的患者1248例,根据诊疗规范原则,在坚持原发病治疗用药基础上,需要长期服用他汀类药物的1020例患者作为研究对象,对患者进行随访6个月。根据患者的依从性分为依从性好组(n=502)和依从性差组(n=518),对两组患者的心血管不良事件进行分析,并对心血管不良事件的发生率、发生时间、发病与停药(或间断用药)的时间、发病人群年龄段关系进行亚组分析。**结果** 依从性差组发生心血管不良事件发生率明显高于依从性好组(P<0.05);大于60岁的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于60岁患者(P<0.05);发生时间大于1年的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于1年的患者(P<0.05);病程大于5年的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于5年的患者(P<0.05);间断用药大于1年的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于1年的患者(P<0.05);Logistic多元回归分析年龄大于60岁,停药大于1年、发病大于5年及发生时间超过1年是发生他汀类药物依从性差的心血管不良事件的危险因素。**结论** 他汀类药物依从性差的患者更容易发生心血管不良事件,而且年龄大于60岁,停药大于1年、发病大于5年及发生时间超过1年是发生他汀类药物依从性差的心血管不良事件的危险因素。

关键词:心血管疾病;他汀类药物;依从性差;心血管不良事件

Investigation and analysis of statins compliance differential effects on cardiovascular adverse events

LIANG Jianquan, CHEN Erhong, PENG Yun, CHEN Zhicheng, CHEN Minling, LI Jianli, LI Fengjin
The Sihui People's hospital, Sihui 526200, China

Abstract: Objective To study the investigation and analysis of statins poor adherence to cardiovascular adverse events. **Methods** From January 2015 to January 2016, We selected 1248 cases of patients of coronary atherosclerotic heart disease, ischemic stroke, cardiovascular disease such as diabetes, high blood pressure, blood in our hospital, according to the requirements of the diagnosis and treatment principle of long-term use of statins was 1020 patients as the research object, which adhered to the treatment of primary disease, and follow-up the patients, according to the patients compliance was good or bad into good compliance group (n=502) and poor compliance group (n=518), analyzed the relationship between with cardiovascular adverse events, incidence rate of cardiovascular adverse events occurring time, pathogenesis, drug (or continuous) discontinuation of time previously and ages. **Results** The incidence of cardiovascular adverse events of poor compliance group was significantly higher than good compliance group, with statistical significance (P<0.05); Proportion of adverse cardiovascular events in patients of more than 60 years old was significantly higher than with less than 60 patients, with statistical significance (P<0.05); The proportion of adverse cardiovascular events in patients of time greater than 1 year was significantly higher than patients with less than 1 year, with statistical significance (P<0.05); The proportion of adverse cardiovascular events in patients of duration more than 5 years was significantly higher than patients with less than 5 years, statistically significant (P<0.05); The proportion of adverse cardiovascular events in patients of intermittent medication of patients more than 1 year was significantly higher than patients with less than 1 year, with statistical significance (P<0.05); Logistic multivariate regression analysis was older than 60, withdrawal more than 1 year, more than 5 years and more than 1 year were occurring statins with poor compliance risk factors of cardiovascular adverse events. **Conclusion** Statins poor compliance of patients are more likely to happen in cardiovascular adverse events, and older than 60, withdrawal more than 1 year, more than 5 years and more than 1 year is occurring statins with poor compliance risk factors of cardiovascular adverse events.

Key words: cardiovascular disease; statins; poor adherence; cardiovascular adverse events

随着人口老龄化,我国心血管疾病的患病率呈明显上升趋势,但是人们对心血管疾病防治认识薄弱、对心血管药物的依从性差均是引起心血管疾病发病率增加的最主要原因[1]。大量研究[2-3]表明,ACEI、ARB、β受体阻滞剂、他汀类调脂药、醛固酮(受体)拮抗剂等药物被广泛用于治疗心血管疾病,其长期服用、甚至终生服用要比依从性差所造成的不良后果少。但在不同国家、不

收稿日期:2016-04-01
基金项目:肇庆市科技创新计划项目(2015040308)
作者简介:梁建权,主治医师,E-mail: francis1024@126.com

同地域，如何提高心血管病患者对药物治疗的依从性，从而减少主要心血管不良事件仍是一个值得临床和公共卫生事业共同研究和探讨的问题。肇庆市属于二线城市，经济相对落后，存在着老年人口较多、人口较分散、大多数老年人居住在农村、其文化水平较低、对心血管疾病防治知识薄弱等问题。临床工作中发现，患有冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中、糖尿病、高血压等心脑血管疾病的患者，不按时来医院复诊，或者即使来门诊复诊也仅要求医生开具降血压药、降糖药或一些中成药，不少患者抗拒医生开具的他汀类调脂药，因此MACE的发生率仍居高不下。本研究旨在通过调查他汀类药物依从性对心血管不良事件的影响，从而提高本地区医护人员和心脑血管病患者对他汀类药物依从性重要性的认识，提高患者生活质量，减轻患者痛苦及经济负担，减轻社保压力，达到既为病患服务，也为本地区公共卫生事业提供一定的参考数据的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2015年1月~2016年1月就诊的冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中、糖尿病、高血压等心脑血管疾病的患者1248例，根据诊疗规范原则，在坚持原发病治疗用药基础上，需要长期服用他汀类药物的1020例患者作为研究对象，对患者进行随访。根据患者的依从性分为依从性好组（n=502）和依从性差组（n=518），其中依从性好组中男性255例，女性247例，年龄50~78岁，平均年龄为60.5±10.5岁；依从性差组中男性265例，女性253例，年龄51~79岁，平均年龄为61.2±11.8岁。两组患者在性别、年龄等方面没有明显差异（P>0.05），具有可比性。

1.2 方法

采用问卷的形式对患者发生一级终点事件和二级终点事件的发生情况进行统计，同时对患者的性别、年龄、间断用药时间、病程、发生时间等方面进行统计分析。参考Mofisky-Green（MG）测评表[4-5]进行依从性评判，采用4个问题：(1)你是否有忘记服药的经历；(2)你是否有时不注意服药；(3)当你自觉症状改善时，是否停药；(4)当你自觉症状改善不大时，是否停药?”。4个问题的回答均为“否”，即为依从性好。4个问题中只要有1个“是”，即为依从性差。

1.3 观察指标

1.3.1 他汀类药物依从性　对患病日期与服用他汀类药物数量一致的病人列为依从性好；对患病日期明显大于服药时间的病人列为依从性差。

1.3.2 心血管不良事件　一级终点事件:全因死亡、致命性心肌梗死、恶性心律失常、大面积脑梗塞、大量脑出血等;二级终点事件:非致命性心肌梗死、支架内血栓、不稳定型心绞痛、非致死性心力衰竭、新发非致命性心律失常、脑血栓形成等。

1.4 统计方法

研究数据采用SPSS19.0统计处理软件进行处理，所有数据均符合正态分布，计数结果以例数和百分比表示，组间比较采用卡方检验，P<0.05认为有显著性差异。多因素分析采用Logistic多元回归分析。

2 结果

2.1 两组患者发生心血管不良事件情况

按照患者患病时间与服用他汀类药物时间，将患者分为依从性好与依从性差两个类别。每个类别的患者最终归纳成三个终点事件，分别为一级终点事件、二级终点事件和未发生心血管不良事件。依从性差组发生心血管不良事件发生率明显高于依从性好组，具有统计学意义（P<0.05，表1~2）。

表1 两组患者发生一级终点的心血管不良事件情况（n）

分组	一级终点事件					
	死亡	致命性心肌梗死	恶性心律失常	大面积脑梗塞	大量脑出血	发生率(%)
依从性好组（n=502）	8	5	6	8	5	6.4*
依从性差组（n=518）	35	37	38	35	33	34.4

*P<0.05 *vs* 依从性差组

表2 两组患者发生二级终点的心血管不良事件情况（n）

分组	二级终点事件					
	非致命性心肌梗死	不稳定型心绞痛	非致死性心力衰竭	新发非致命性心律	脑血栓形成失常支架内血栓	发生率(%)
依从性好组（n=502）	5	6	8	6	8	6.6*
依从性差组（n=518）	35	35	36	38	36	34.7

*P<0.05 *vs* 依从性差组

2.2 影响他汀类药物依从性差发生心血管不良事件的因素

对发生心血管事件的358例患者进行分析，大于60岁的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于60岁患者，具有统计学意义（P<0.05，表3）；发生时间大于1年的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于1年的患者，具有统计学意义（P<0.05）；病程大于5年的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于5年的患者，具有统计学意义（P<0.05）；间断用药大于1年的患者发生心血管不良事件比例明显高于小于1年的患者，具有统计学意义（P<0.05）。

表3 影响他汀类药物依从性差发生心血管不良事件的因素(n=358)

因素	发生率n(%)	χ^2值	P
年龄（岁）			
≥60	259(72.3)	36.248	<0.05
<60	99(27.7)		
发生时间（年）			
≥1	218(60.9)	35.074	<0.05
<1	140(39.1)		
病程（年）			
≥5	245(68.4)	35.646	<0.05
<5	113(31.6)		
间断用药（年）			
≥1	215(60.1)	34.967	<0.05
<1	143(39.9)		

2.3 影响他汀类药物依从性差发生心血管不良事件Logistic多元分析

由表4可知Logistic多元回归分析年龄大于60岁，停药大于1年、发病大于5年及发生时间超过1年是发生他汀类药物依从性差的心血管不良事件的危险因素。

3 讨论

随着老龄化的发展，越来越多的老年患者患上心血管疾病，但是大部分患者由于经济、情绪、时间等问题导致心血管事件的不断发生。治疗心血管疾病的药物主要使用他汀类药物，虽然他汀类药物在心血管疾病治疗过程中需要长时间不间断的治疗才会带来更好的收益，但是调查发现应用他汀类药物随着治疗时间延长，治疗效果可能会呈现下降趋势[6-7]。本研究显示1020例心血管疾病患者502例是依从性好，518例患者是依从性差，而且通过对依从性好和依从性差的患者发生心血管事件比例进分析，结果发现依从性差的患者发生心血管事件的比例为69.1%，明显高于依从性好的患者。依从性好对心血管疾病的治疗具有很好的控制，减少不良心血管事件。

随着年龄的增加，而且大于60岁的心血管疾病的患者发生不良心血管事件的比例比小于60岁的患者，可能的原因是老年患者对疾病的危害认识不足，而且常合并多种疾病，对药物的使用种类比较多，随着年龄增大记忆力和认知力减退，再加上离退休后收入相对减少等[8-9]都会导致大于60岁的患者更容易发生不良心血管事件。因此，对不同老年患者进行相应的管理，医务人员需要根据患者的经济状况、病情等情况合理选择用药，减少联合用药种类及次数，选取适合老年患者服用的剂型、剂量[10-12]；同时患者家属要更加关心老年人的发病情况，帮助或督促患者服药。因此对患者进行相应的管理，可以一定程度上增加患者的用药的依从性，减少不良心血管事件的发生。

除了年龄可以影响依从性差的患者发生不良心血管事件，而且其他因素也会影响到依从性差患者发生不良心血管事件。病程也是影响不良心血管事件的一个重要因素，本研究显示病程大于5年的患者发生不良心血管事件的比例比小于病程5年，可能的原因是患病长达5年后患者会出现病情比较严重，需要大量的并长期的使用他汀类药物，但是治疗一段时间后病情得到好转，有些患者就会停止服药，停药时间超过1年后再进行治疗就等于重新治疗，这样出现不良心血管事件的比例大大增加。本研究也证明了该结果，病程和停药时间的长短会影响依从性差的患者发生不良心血管事件。这方面的研究没有见到相关的报道，大量的研究显示文化水平、经济条件、对他汀类药物知识掌握不足等因素也会导致依从性差，而依从性差的患者发生不良心血管事件的几率要大于依从性好的患者，可见影响到依从性差的因素也会影响到不良心血管事件的发生。大量研究[13-20]显示年龄、他汀类药物知识不掌握、药物不良反应存在、自费支付医疗费用等因素会导致心血管疾病患者服用他汀类药物依从性差的因素，这些因素也会影响到

表4 影响他汀类药物依从性差发生心血管不良事件Logistic多元分析

因素	回归系数	标准误	R	Walds χ^2
年龄≥60岁	6.102	3.982	3.579	12.201
发生时间≥1年	5.144	3.788	3.501	10.215
病程≥5年	4.087	3.691	3.996	7.199
间断用药≥1年	4.958	3.798	3.424	7.001

他汀类药物依从性差患者发生不良心血管事件的因素。对于冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中、糖尿病血、高血压等心血管疾病的患者的依从性差导致不良心血管事件发生的因素本研究的结果是年龄大于60岁,病程大于5年,发生时间大于1年,间断用药超过1年均会导致他汀类药物依从性差患者发生不良心血管事件。

综上所述,他汀类药物依从性差的患者更容易发生心血管不良事件,而且年龄大于60岁,停药大于1年、发病大于5年及发生时间超过1年是发生他汀类药物依从性差的心血管不良事件的危险因素。

参考文献:

[1] Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(6): 400-7.

[2] 王显利, 廉秋芳, 王稚宁, 等. 不同剂量阿托伐他汀对经皮冠状动脉介人治疗后主要不良心血管事件的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(5): 679-81.

[3] 张天毅, 闻成艳. 他汀类药物治疗心血管疾病依从性相关因素临床分析[J]. 中国医学工程, 2014, 22(1): 7-9.

[4] 陈玲玲. 影响他汀类药物治疗心血管疾病依从性相关因素临床分析[J]. 中国现代医生, 2011, 49(12): 128-30.

[5] 杜海燕, 方振威, 林 阳. 他汀类药物防治动脉粥样硬化性心血管疾病相关指南解读及其临床应用现状分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(2): 148-53.

[6] 李 静, 李 清, 吕迁洲. 代谢综合征患者血脂异常的规范化治疗和药学监护[J]. 中国临床药学杂志, 2014, 23(1): 32-5.

[7] 王金艳, 张庆华, 亢瑞娜, 等. 急性冠脉综合征患者接受PCI治疗后中断他汀对预后的影响[J]. 重庆医学, 2014, 13(22): 2938-40.

[8] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part1-executive summary[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5): 473-88.

[9] 邢冬梅, 张俊华, 李 玲, 等. 心血管复方制剂对冠心病相关危险因素干预效果与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(4): 446-51.

[10] 梁 峰, 沈珠军, 方 全, 等. 对欧洲动脉粥样硬化学会关于他汀相关的肌肉症状对他汀类药物用药影响专家共识的解读[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(10): 1281-5.

[11] 冷梅芳, 栗 静, 许秀萍, 等. 电话随访提高老年冠心病患者PC工术后药物治疗依从性的效果观察[J]. 现代临床护理, 2014, 13(3): 15-8.

[12] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/Al1A guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerioticcardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American lleart Association Task force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25): 2889-934.

[13] 陈劲松, 邓节喜, 张丽伟, 等. 冠状动脉支架置入术后1年内低密度脂蛋白胆固醇控制情况多中心随访研究[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(12): 1205-8.

[14] Woutcrs CW, Wever KE, Bronckcrs I, et al. Short term statin treatment does not prevent ischemia and reperfu-siorrinduced endothelial dysfunction in humans[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59(1): 22-8.

[15] 李 桃, 莫承科, 林秋晓, 等. 心血管门诊患者用药依从性的调查分析[J]. 中国药房, 2012,23(16): 258-61.

[16] 袁永梅. 冠心病二级预防中他汀类药物用药依从性的影响因素分析及其预防对策[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2015, 23(7): 55-7.

[17] Expert Dyslipidemia Panel of the lnternational Atherosolerosis Sooietv Panel memhers. An international atherosolerosis societ position paper:global recommendations for the management of dyalipidemia-full report[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(1): 29-60.

[18] 许 敏, 郭金成, 华 琦. 老年急性心肌梗死患者出院后二级预防药物应用现状调查[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(1): 18-22.

[19] Nezami N, Safa J, Salari B, et al. Effect of lovastatin therapy and withdrawal on serum uric acid level in People with type 2 diabetic nephropathy[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2012, 31 (4): 353-63.

[20] 魏文康. 他汀类药物治疗心血管疾病依从性相关因素的非条件Logistic回归分析[J]. 岭南心血管病杂志, 2011, 17(1): 53-4, 59.